

31.8.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

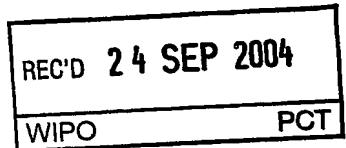
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 7月31日

出願番号
Application Number: 特願2003-204357
[ST. 10/C]: [JP2003-204357]

出願人
Applicant(s): 大正製薬株式会社



PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b).

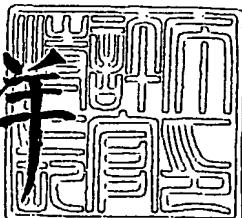
BEST AVAILABLE COPY

2004年 8月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋



【書類名】 特許願

【整理番号】 00SA-P3520

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 田口 稔

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 鈴木 亮

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100115406

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

【電話番号】 03-3985-1147

【選任した代理人】

【識別番号】 100122437

【弁理士】

【氏名又は名称】 大宅 一宏

【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

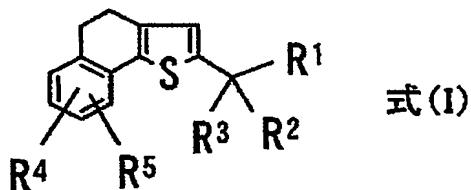
【発明の名称】 4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化1】



(式中、R¹は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、R²は水酸基を示し、R³は水素原子を示すか、又はR²とR³が一緒になってオキソ基を示し、R⁴及びR⁵は別々に6位、7位、8位あるいは9位のいずれかに置換し、R⁴はハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式-NR⁶R⁷（式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。）で表される基を示し、R⁵は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式-NR⁶R⁷（式中、R⁶及びR⁷は前記と同じ。）で表される基を示すか、又はR⁴及びR⁵は結合しエチレンジオキシ基を示す。）で表される4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体又はその医薬上許容される塩。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体に関する。更に詳しくは肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用を有する新規4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

糖尿病はインスリン分泌不全およびインスリン作用不全による高血糖状態を呈する慢性疾患である。糖尿病のうち90%以上は生活習慣病に位置づけられる2型糖尿病であり、その多くは肥満や高脂血症といった脂質代謝異常を併発している。高インスリン血症のような糖尿病の病態は肝臓中のトリグリセリド合成やVLDLの放出を促進し高脂血症を悪化させ、脂質代謝異常による遊離脂肪酸やトリグリセリドの上昇は、インスリン作用をさらに悪化させるという悪循環を繰り返す。そのため、血糖降下薬と抗高脂血症薬は併用されることが多い。

【0003】

トリグリセリド低下作用を持つ薬剤にはニコチン酸薬剤、フィブレート系薬剤等が存在する。しかし、ニコチン酸薬剤はむしろ耐糖能を悪化させることが知られており、フィブレート系薬剤についてはペザフィブレートがインスリン抵抗性を改善することにより、併用されるスルホニルウレア系薬剤などの血糖降下作用を強化することはあるが、それ自身が血糖降下作用を示すことはない。

【0004】

血糖降下作用を有する化合物としては、スルホニルウレア系薬剤、チアゾリジン誘導体、ビグアナイド、 α グルコシダーゼ阻害薬などが存在するが、チアゾリジン誘導体以外は脂質への作用を有していない。

【0005】

本発明の化合物に類似する構造の化合物の4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体として、特許文献1に呼吸器疾患治療、免疫調節、悪性腫瘍疾患治療、抗浮腫、静脈疾患治療などに有効であることが記載されている。しかしながら、本発明の化合物の記載はなく、また、肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用についても記載がない。

【特許文献1】特開昭61-194081号

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用を有する新規な化合物を提供することを目的とする。更に詳しくは、糖尿病、高脂血症、脂肪肝、肥満症、耐糖能不全、糖尿病合併症（例えば腎症、神経障害、網膜症等）、メタボリックシンドローム、シンドロームXの予防・治療薬として有用な薬物

を提供することである。

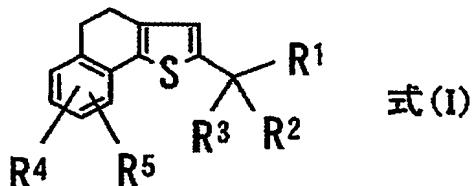
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を達成するために鋭意研究を進めた結果、ある種の4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体が肝臓中のトリグリセリド産生を抑制し血糖値を低下させることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明の化合物は、式(I)

【0007】

【化2】



【0008】

(式中、R¹は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、R²は水酸基を示し、R³は水素原子を示すか、又はR²とR³が一緒になってオキソ基を示し、R⁴及びR⁵は別々に6位、7位、8位あるいは9位のいずれかに置換し、R⁴はハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式-NR⁶R⁷ (式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。) で表される基を示し、R⁵は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式-NR⁶R⁷ (式中、R⁶及びR⁷は前記と同じ。) で表される基を示すか、又はR⁴及びR⁵は結合しエチレンジオキシ基を示す。) で表される4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明において、炭素原子数1～3のアルキル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の

炭素原子数1～3のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。炭素原子数1～6のアルキル基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭素原子数1～6のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、*t*-ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。炭素原子数1～6のアルコキシ基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭素原子数1～6のアルコキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブロトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

【0010】

また、本発明において医薬上許容される塩としては、例えば硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

【0011】

本発明の化合物は単一の化合物であっても、あるいは立体異性体の混合物であってもよい。

【0012】

本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0013】

以下、本明細書中では、WSC・HClは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、DCCはジシクロヘキシルカルボジイミド、HOBrは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表す。

【0014】

本発明の化合物で、式(I)において、R²とR³が一緒になってオキソ基、R⁴がハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基又はニトロ基、R⁵が水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基又はニトロ基、又はR⁴及びR⁵は結合しエチレンジオキシ基である化合物(4a)は反応スキーム1に示したように、テトラロン誘導体(1a)よりA法もしくはB法によって合成することができる。

【0015】

すなわち、置換ベンゼンとコハク酸無水物をフリーデルクラフト反応させた後にケトンを還元し、化合物（5）を得る。ここで還元剤としてはトリエチルシラン、ヒドラジン、亜鉛アマルガムなどを用いることができる。その後、酸クロライドを経由し、分子内でフリーデルクラフト反応させ、テトラロン誘導体（1a）を得る。

【0016】

A法ではテトラロン誘導体（1a）にビルスマイヤー反応を行いクロロホルミル体へ変換後、チオグリコール酸エチルと反応させチオフェン誘導体（2a）へ導く。次いでエステルを加水分解後、アミドへ変換し化合物（3a）を得る。ここで、アミドへ変換する方法としてはWSC・HCl、DCCなどの縮合剤を用いる方法、あるいは酸クロライドを経由する方法などを用いることができる。次に、ここで得られた化合物をアルキル化し本発明の化合物（4a）を得る。ここで、アルキル化剤としてはメチルマグネシウムプロマイドなどのグリニヤール試薬やメチルリチウムなどのアルキル金属を用いることができる。

【0017】

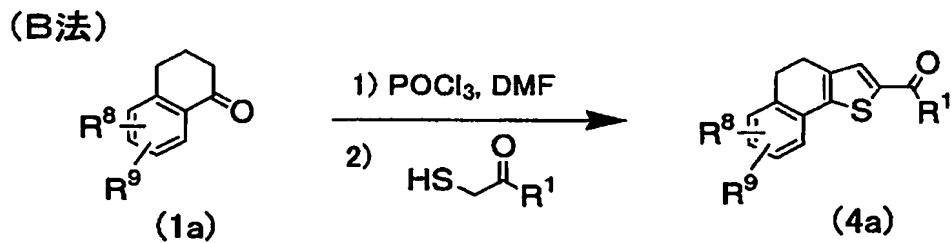
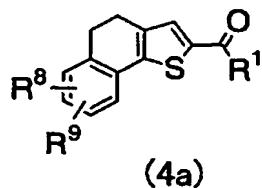
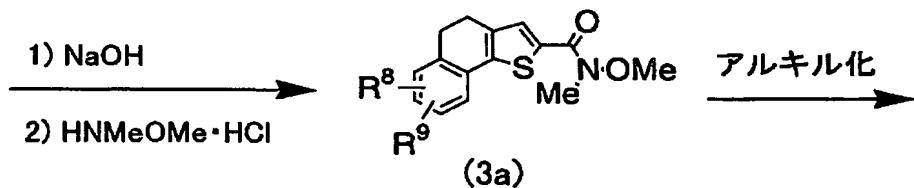
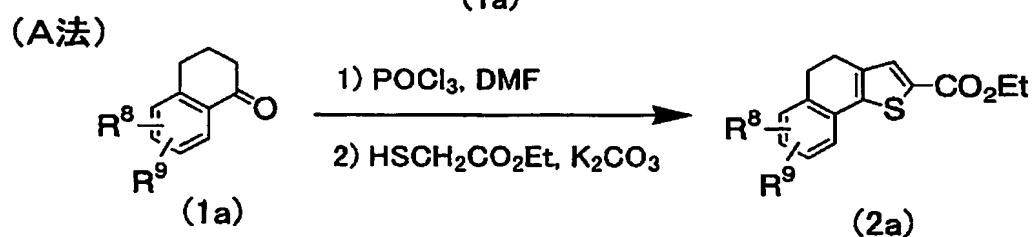
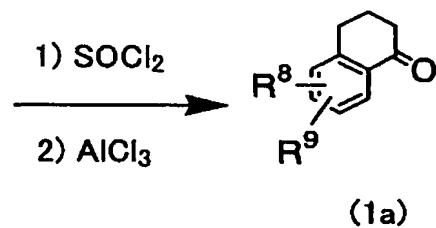
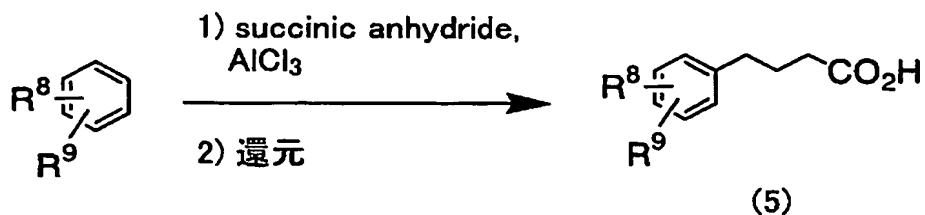
B法ではテトラロン誘導体（1a）にビルスマイヤー反応を行いクロロホルミル体へ変換後、塩基存在下アルキルメルカプトメチルケトンと反応させ、本発明の化合物（4a）を得る。

【0018】

反応スキーム1

【0019】

【化3】



【0020】

(式中、R¹は前記と同意義であり、R⁸はハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基又はニトロ基

を示し、R⁹は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基又はニトロ基を示すか、又はR⁸及びR⁹は結合しエチレンジオキシ基を示す。)

【0021】

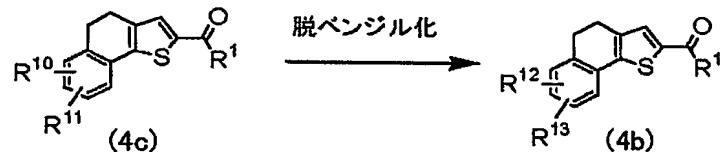
本発明の化合物で、式(I)において、R²とR³が一緒になってオキソ基を示し、R⁴が水酸基、R⁵が水素原子又は水酸基である化合物(4b)は反応スキーム2に示すように式(I)においてR²及びR³一緒になってオキソ基であり、R⁴はベンジルオキシ基であり、R⁵は水素原子又はベンジルオキシ基である化合物(4c)の脱ベンジル化を行う事により得ることができる。ここで脱ベンジル化の方法としてはパラジウム-炭素による水素添加、エタンチオール、3フッ化ホウ素又はヨウ化トリメチルシリルなどを用いる方法が挙げられる。

【0022】

反応スキーム2

【0023】

【化4】



【0024】

(式中、R¹は前記と同意義であり、R¹⁰はベンジルオキシ基であり、R¹¹は水素原子又はベンジルオキシ基であり、R¹²は水酸基であり、R¹³は水素原子又は水酸基を示す。)

【0025】

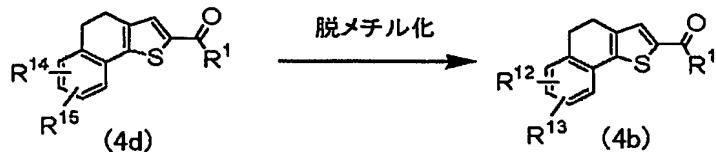
また、化合物(4b)は反応スキーム3示すように式(I)において、R²とR³が一緒になってオキソ基を示し、R¹⁴はメトキシ基であり、R¹⁵は水素原子又はメトキシ基である化合物(4d)を脱メトキシ化することで得ることができる。ここで脱メトキシ化の方法としてはヨウ化トリメチルシリル、ナトリウムチオエトキシド又は3臭化ホウ素などを用いる方法が挙げられる。

【0026】

反応スキーム3

【0027】

【化5】



【0028】

(式中、R¹、R¹²、R¹³は前記と同意義であり、R¹⁴はメトキシ基であり、R¹⁵は水素原子又はメトキシ基を示す。)

【0029】

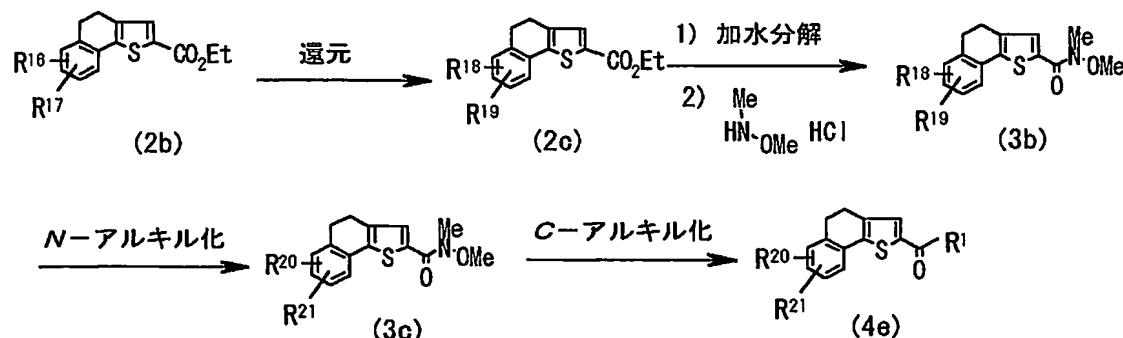
本発明の化合物で、式(I)においてR²とR³が一緒になってオキソ基を示し、R⁴はNR⁶R⁷基であり、R⁵は水素原子又はNR⁶R⁷基である化合物(4e)は反応スキーム4に示すようにR⁶、R⁷がそれぞれ炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基である化合物(4e)は、ニトロ化合物(2b)より合成することができる。ここで、ニトロ基の還元の方法としてはパラジウム-炭素による水素添加、鉄、亜鉛又はスズなどを用いる方法があげられる。

【0030】

反応スキーム4

【0031】

【化6】



【0032】

(式中、R¹は前記と同意義であり、R¹⁶はニトロ基を示し、R¹⁷は水素原子又はニトロ基を示し、R¹⁸はアミノ基を示し、R¹⁹は水素原子又はアミノ基を示

し、R²⁰はN R⁶ R⁷基を示し、R²¹は水素原子又はN R⁶ R⁷基を示し、R⁶、R⁷はそれぞれ炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。)

【0033】

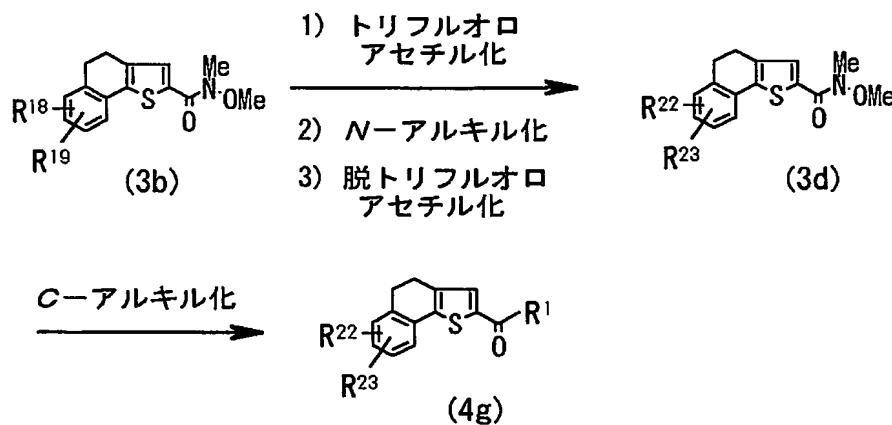
またR⁶が炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基であり、R⁷が水素原子である化合物(4g)は、反応スキーム5に示すように化合物(3b)より合成することができる。また、イミノ化後還元する方法によっても化合物(3d)を得ることができる。

【0034】

反応スキーム5

【0035】

【化7】



【0036】

(式中、R¹、R¹⁸、R¹⁹は前記と同意義であり、R²²はN H R²⁴基を示し、R²3は水素原子又はN H R²⁴基を示し、R²⁴は炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。)

【0037】

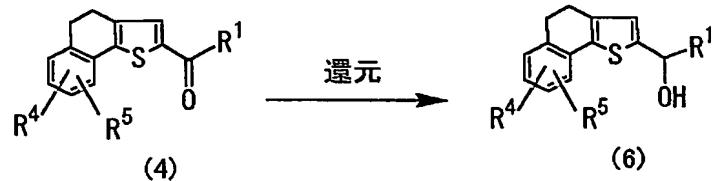
本発明の式(I)において、R²が水酸基であり、R³は水素原子である化合物は、反応スキーム6に示すように化合物(4)のオキソ基を還元することで得ることができる。ここで、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどを用いることができる。

【0038】

反応スキーム 6

[0039]

【化 8】



[0 0 4 0]

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 は前記と同意義である。)

[0 0 4 1]

【実施例】

以下、参考例、実施例および試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。なお、構造式中、Bz10はベンジルオキシ基を示す。

[0 0 4 2]

参考例 1

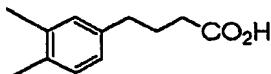
氷冷下、m—キシレン 100 ml とコハク酸無水物 3.0 g の混合物に塩化アルミニウム 1.2 g を加え、室温で一晩攪拌した。反応後氷冷下水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し 4-(3,4-ジメチルフェニル)-4-オキソブタノイック アシッドの無色固体 4.2 g を得た。

[0 0 4 3]

ここで得られた化合物 4. 2 g のトリフルオロ酢酸 50 ml 溶液にトリエチルシラン 6. 8 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応後氷冷下水、酢酸エチル、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え 30 分間攪拌した。その後水層へ 1 M 塩酸を加え、析出した結晶をろ取し、4-(3, 4-ジメチルフェニル) プタノイックアシッド (化合物 (5-1)) の無色結晶 3. 3 g を得た。

[0 0 4 4]

【化9】



【0045】

MS m/z : 191 (M-H)⁻

¹H NMR (200 MHz, dmso-d₆) δ (ppm) :

1.75 (quint, J=7.5Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 4H), 6.88 (d, J=7.9, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.9Hz, 1H)

【0046】

参考例2

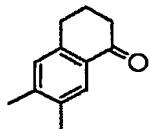
参考例1で得られた化合物（5-1）3.3 g のクロロホルム 60 ml 溶液に室温で塩化チオニル 2.5 ml を加え、10時間加熱還流した。反応後、減圧下溶媒留去し4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイルクロライドを得た。

【0047】

ここで得られた化合物のクロロホルム 100 ml 溶液に氷冷下塩化アルミニウム 4.5 g を加え、室温で2時間攪拌した。反応後氷冷下水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、6,7-ジメチルテトラロン（化合物（1-2））の無色固体 1.7 g を得た。

【0048】

【化10】



【0049】

MS m/z : 175 (M+H)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

2.10 (quint, J= 6.4Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (t, J=6.

4Hz, 2H), 2.90 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H)

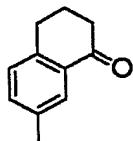
同様の方法により化合物 (1-3), (1-9) を得た。

[0 0 5 0]

化合物 (1-3)

[0051]

【化 1 1】



【0052】

MS m/z : 183 (M+Na)⁺

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

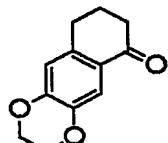
2.12 (quint, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.64 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H)

〔0053〕

化合物 (1 - 9)

[0054]

【化 1 2】



【0055】

MS m/z : 227 · (M+Na)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

2.08 (quint, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.20–4.38 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)

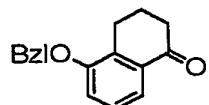
【0056】

参考例 3

窒素置換下、5-ヒドロキシテトラロン4.0 g のジメチルホルムアミド5.0 ml 溶液に氷冷下t-ブトキシカリウム3.1 g を加え、15分間攪拌した後ベンジルプロマイド3.2 ml を加え氷冷下2時間攪拌した。反応後水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、5-ベンジルオキシテトラロン（化合物（1-7））の無色固体6.3 g を得た。

【0057】

【化13】



【0058】

MS m/z : 253 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

2.13 (quint, J= 6.0Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.99 (t, J=6.0Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.09 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.32-7.51 (m, 5H), 7.67 (d, J=7.9Hz, 1H)

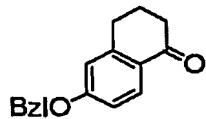
同様の方法により化合物（1-8）を得た。

【0059】

化合物（1-8）

【0060】

【化14】



【0061】

MS m/z : 275 (M+Na)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

2.11 (quint, J= 6.1Hz, 2H), 2.61 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.92 (t, J=6.1Hz,

2H), 5.12 (s, 2H), 6.79 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H), 8.01 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H)

【0062】

参考例4

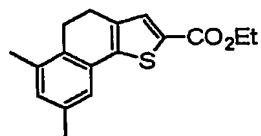
冰冷下、ジメチルホルムアミド4.5mlにオキシ塩化リン3.5mlを滴下後、室温に昇温し30分間攪拌した。そこに5,7-ジメチルテトラロン5.0gのクロロホルム100ml溶液を室温で加え、一晩加熱還流した。反応後水を加え30分間攪拌した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、1-クロロ-2-ホルミル-3,4-ジヒドロナフタレンの褐色固体5.8gを得た。

【0063】

ここで得られた化合物5.8gのアセトニトリル50ml溶液にチオグリコール酸エチル3.2ml、炭酸カリウム8.3gを加え、室温下一晩攪拌した。反応後酢酸エチルを加え、有機層を水、10%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2.5%酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、エチル4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト[1,2-b]チオフェン-2-カルボキシレート（化合物（2-1））の褐色固体4.9gを得た。

【0064】

【化15】



【0065】

MS m/z : 309 ($M+Na$)⁺

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

1.38 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69-3.01 (m, 4H)

, 4.35 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)

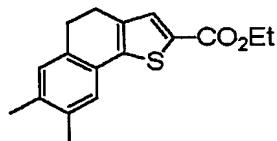
同様の方法により化合物 (2-2～2-10) を得た。

【0066】

化合物 (2-2)

【0067】

【化16】



【0068】

MS m/z : 309 ($M+Na$)⁺

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

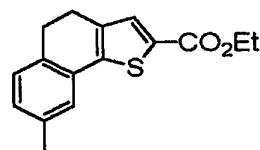
1.38 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.65-2.98 (m, 4H), 4.35 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)

【0069】

化合物 (2-3)

【0070】

【化17】



【0071】

MS m/z : 295 ($M+Na$)⁺

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

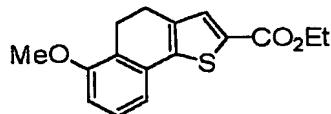
1.39 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.73-3.00 (m, 4H), 4.38 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.61 (s, 1H)

【0072】

化合物 (2-4)

【0073】

【化18】



【0074】

MS m/z : 311 (M+Na)⁺1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

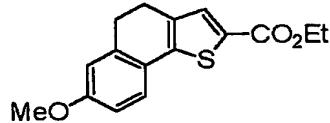
1.39 (t, J= 7.0Hz, 3H), 2.69–3.08 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.36 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.83 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.60 (s, 1H)

【0075】

化合物 (2-5)

【0076】

【化19】



【0077】

MS m/z : 311 (M+Na)⁺1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

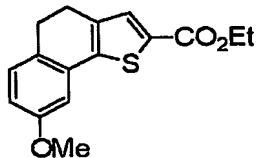
1.39 (t, J= 7.0Hz, 3H), 2.73–3.03 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.75–6.81 (m, 2H), 7.37 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.58 (s, 1H)

【0078】

化合物 (2-6)

【0079】

【化20】



【0080】

MS m/z : 311 (M+Na)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

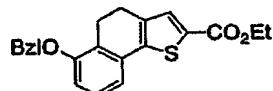
1.40 (t, J= 7.2Hz, 3H), 2.68-3.05 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.77 (dd, J=2.4, 8.1Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.60 (s, 1H)

【0081】

化合物 (2-7)

【0082】

【化21】



【0083】

MS m/z : 365 (M+H)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

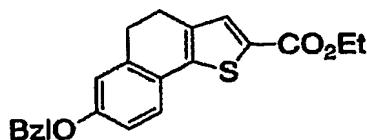
1.38 (t, J= 7.1Hz, 3H), 2.76-2.98 (m, 4H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.81 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.30-7.46 (m, 6H), 7.60 (s, 1H)

【0084】

化合物 (2-8)

【0085】

【化22】



【0086】

MS m/z : 365 (M+H)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

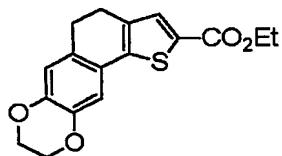
1.40 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.81 (t, J=7.7Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.7Hz, 2H),
 4.37 (q, J=7.0Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.90 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.3Hz, 1H),
 7.17 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.34-7.49 (m, 5H), 7.60 (s, 1H)

【0087】

化合物 (2-9)

【0088】

【化23】



【0089】

MS m/z : 339 (M+Na)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

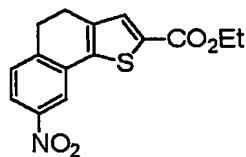
1.38 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.72-2.90 (m, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.37 (q, J=7.1Hz, 2H),
 6.74 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)

【0090】

化合物 (2-10)

【0091】

【化24】



【0092】

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

1.41 (t, J=8.2Hz, 3H), 2.83-2.98 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 4.38 (q, J=8.2Hz, 2H),
 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.07 (dd, J=2.5, 8.0Hz,

1H), 8.24(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H)

【0093】

参考例5

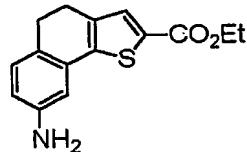
参考例4で得られた化合物(2-10)1.2gのエタノール120ml、水12mlの混合溶液に鉄1.1g、塩化アンモニウム1.3gを加え、2時間加熱還流した。反応後不溶物をろ過し、ろ液中に析出した結晶をろ取し8-アミノ-4,5-ジヒドロナフト[1,2-b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル(化合物(2-11))の無色結晶7.1gを得た。

【0094】

化合物(2-11)

【0095】

【化25】



【0096】

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

1.37 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 2.67-2.93 (m, 4H), 3.40-3.90 (br, 2H), 4.35 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.58 (dd, $J=2.5, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H)

【0097】

参考例6

参考例4で得られた化合物(2-1)4.9gのエタノール100ml、水10mlの混合溶液に水酸化ナトリウム0.82gを加え、80℃で一晩攪拌した。反応後、減圧下溶媒留去し1M塩酸を加え析出した結晶をろ過し、4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト[1,2-b]チオフェン-2-カルボン酸の無色結晶4.4gを得た。

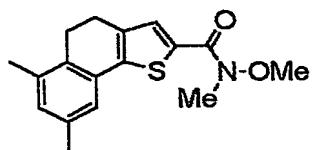
【0098】

ここで得られた化合物とN,0-ジメチルヒドロキシリアミン塩酸塩2.0g、

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール3.0 g、トリエチルアミン3.1 mlのジメチルホルムアミド100 ml溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロピル)カルボジイミド塩酸塩4.2 gを加え室温で5時間攪拌した。反応後酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト[1,2-b]チオフェン-2-N,0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミド(化合物(3-1))の褐色固体4.7 gを得た。

【0099】

【化26】



【0100】

MS m/z : 302 ($M+H$)⁺

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.70-2.96 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)

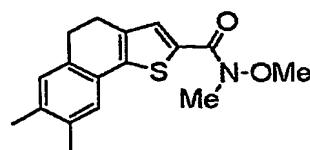
同様の方法により化合物(3-2~3-10)を得た。

【0101】

化合物(3-2)

【0102】

【化27】



【0103】

MS m/z : 302 ($M+H$)⁺

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

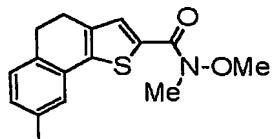
2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.68-3.09 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)

【0104】

化合物 (3-3)

【0105】

【化28】



【0106】

MS m/z : 310 (M+H)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

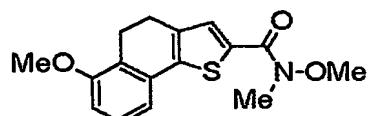
2.36 (s, 3H), 2.75-3.01 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.02 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)

【0107】

化合物 (3-4)

【0108】

【化29】



【0109】

MS m/z : 304 (M+H)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

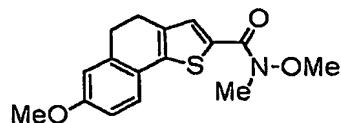
2.68-3.11 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.82 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.77 (s, 1H)

【0110】

化合物 (3-5)

【0111】

【化30】



【0112】

MS m/z : 304 (M+H)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

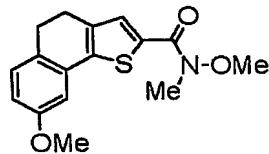
2.77–2.99 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.73 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)

【0113】

化合物 (3-6)

【0114】

【化31】



【0115】

MS m/z : 304 (M+H)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

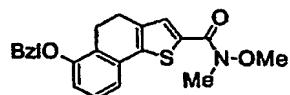
2.71–2.95 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.77 (dd, J=2.6, 8.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)

【0116】

化合物 (3-7)

【0117】

【化32】



【0118】

MS m/z : 402 (M+Na)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

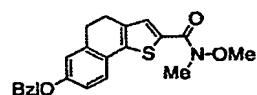
2.71-3.15 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.06-7.49 (m, 7H), 7.77 (s, 1H)

【0119】

化合物 (3-8)

【0120】

【化33】



【0121】

MS m/z : 402 (M+Na)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

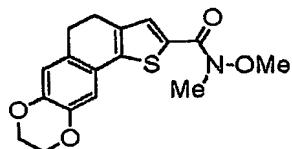
2.77-2.98 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.33-7.48 (m, 6H), 7.75 (s, 1H)

【0122】

化合物 (3-9)

【0123】

【化34】



【0124】

MS m/z : 354 (M+Na)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

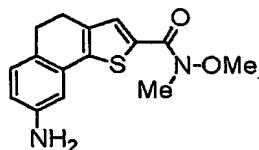
2.72-2.91 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (s, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)

【0125】

化合物 (3-10)

〔0126〕

【化 3 5】



【0127】

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

2.68–2.93 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.53 (brs, 2H), 6.56 (dd, $J=2.5, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H)

[0128]

参考例 7

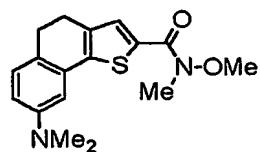
参考例 6 で得られた化合物 (3-10) 0.52 g のジメチルホルムアミド 1.0 ml 溶液に、ヨウ化メチル 1.1 ml、炭酸水素ナトリウム 0.46 g を加え、室温下一晩攪拌後 100℃ 油浴上で 6 時間攪拌した。反応後、酢酸エチルを加え有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、4,5-ジヒドロ-8-(ジメチルアミノ)ナフト[1,2-b]チオフェン-2-N,0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミド (化合物 (3-11)) の褐色油状物質 0.36 g を得た。

[0129]

化合物 (3-11)

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 3 & 0 \end{bmatrix}$$

【化36】



[0 1 3 1]

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

2.73-2.90 (m, 4H), 2.98 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.64 (dd, J=

2.5, 8.0Hz, 1H), 6.83(d, J=2.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)

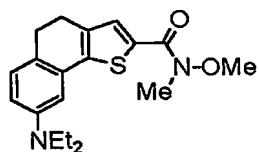
【0132】

同様の方法により化合物（3-12, 3-13）を得た。

化合物（3-12）

【0133】

【化37】



【0134】

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

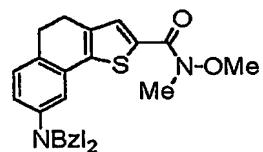
1.14(t, J=8.5Hz, 6H), 2.72-2.92 (m, 4H), 3.36(q, J=8.5Hz, 4H), 3.38(s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.58 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.89(d, J=2.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (s, 1H)

【0135】

化合物（3-13）

【0136】

【化38】



【0137】

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

2.77-2.92 (m, 4H), 3.36(s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.66(s, 4H), 6.62 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.88(d, J=2.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.15-7.42(m, 10H), 7.72 (s, 1H)

【0138】

参考例8

参考例6で得られた化合物（3-10）1.8gのテトラヒドロフラン10m1溶液に、氷冷下トリエチルアミン1.1ml、トリフルオロ酢酸無水物1.1mlを順次加え同温度下2時間攪拌した。反応後、氷を加え酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、4,5-ジヒドロ-8-(トリフルオロアセチルアミノ)ナフト[1,2-b]チオフェン-2-N,0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミドの淡褐色結晶1.3gを得た。

【0139】

次いで、60%油生水素化ナトリウム0.15gをヘキサンで洗浄後、ジメチルホルムアミド5mlを加えた。氷冷下、前反応で得られた化合物1.3gのジメチルホルムアミド8ml溶液を加え、同温度下20分間攪拌した。氷冷下ヨウ化メチル0.28mlを加え、室温下一晩攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30%酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、4,5-ジヒドロ-8-(トリフルオロアセチルメチルアミノ)ナフト[1,2-b]チオフェン-2-N,0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミドの無色固体1.3gを得た。

【0140】

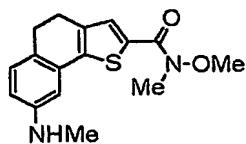
ここで得られた化合物1.3gのメタノール13ml、水1.3ml混合溶液に炭酸カリウム0.51gを加え、室温下6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチルを加え有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（35%酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、4,5-ジヒドロ-8-(メチルアミノ)ナフト[1,2-b]チオフェン-2-N,0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミド（化合物（3-14））の褐色油状物1.1gを得た。

【0141】

化合物（3-14）

【0142】

【化39】



【0143】

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

2.73-2.94 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.52 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)

【0144】

実施例 1

(A法)

窒素置換下、参考例6で得られた化合物（3-1）4.7 gのテトラヒドロフラン100m1溶液を氷冷し、3Mメチルマグネシウムプロマイドのジエチルエーテル溶液13m1を加え、氷冷下3時間攪拌した。反応後氷冷下10%塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2.5%酢酸エチル-ヘキサン）で精製後、エタノールで再結晶し、2-アセチル-4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト[1,2-b]チオフェン（化合物（4-1））の黄色結晶3.8 gを得た。

【0145】

(B法)

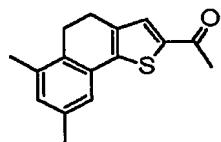
氷冷下、ジメチルホルムアミド1.6m1にオキシ塩化リン1.3m1を滴下後、室温に昇温し30分間攪拌した。そこに5,7-ジメチルテトラロン1.8gのクロロホルム50m1溶液を室温で加え、一晩加熱還流した。反応後水を加え30分間攪拌した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、1-クロロ-2-ホルミル-3,4-ジヒドロナフタレンの褐色固体2.0 gを得た。

【0146】

次に2, 5-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチル-1, 4-ジチアン0. 9gのエタノール10ml溶液にトリエチルアミン1. 4mlを滴下後、室温で30分間攪拌した。そこに先に得られた1-クロロ-2-ホルミル-3, 4-ジヒドロナフタレンのエタノール10ml溶液を室温で加え、一晩加熱還流した。反応後減圧下溶媒留去し氷冷下、水、2M水酸化ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（20%酢酸エチル-ヘキサン）で精製後、エタノールで再結晶し、2-アセチル-4, 5-ジヒドロ-6, 8-ジメチルナフト[1, 2-b]チオフェン（化合物（4-1））の黄色結晶1. 6gを得た。

【0147】

【化40】



【0148】

MS m/z : 257 (M+H)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.73-2.95 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.50 (s, 1H)

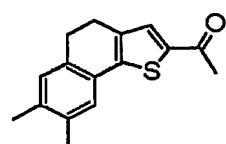
同様の方法により化合物（4-2～4-13）を得た。

【0149】

実施例2；化合物（4-2）

【0150】

【化41】



【0151】

MS m/z : 257 (M+H)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

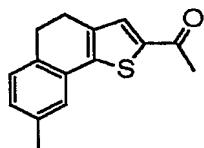
2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.68-3.10 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)

【0152】

実施例3；化合物(4-3)

【0153】

【化42】



【0154】

MS m/z : 243 (M+H)⁺¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

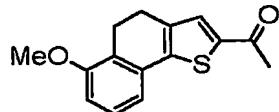
2.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.75-2.98 (m, 4H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H)

【0155】

実施例4；化合物(4-4)

【0156】

【化43】



【0157】

MS m/z : 259 (M+H)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

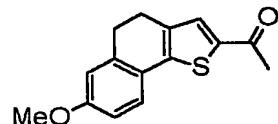
2.56 (s, 3H), 2.77-3.03 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.85 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H)

【0158】

実施例5；化合物（4-5）

【0159】

【化44】



【0160】

MS m/z : 259 (M+H)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

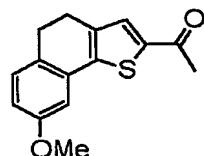
2.54 (s, 3H), 2.74-3.05 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.72-6.90 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)

【0161】

実施例6；化合物（4-6）

【0162】

【化45】



【0163】

MS m/z : 259 (M+H)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

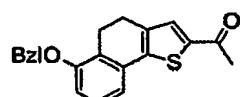
2.55 (s, 3H), 2.77-2.96 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 6.79 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)

【0164】

実施例7；化合物（4-7）

【0165】

【化46】



【0166】

MS m/z : 357 (M+Na)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

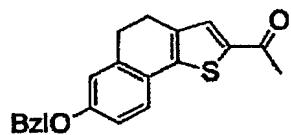
2.77 (s, 3H), 2.77-3.12 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 6.91 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.10-7.53 (m, 8H)

【0167】

実施例8；化合物(4-8)

【0168】

【化47】



【0169】

MS m/z : 335 (M+H)⁺¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

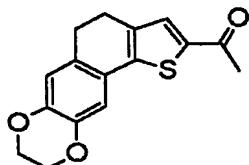
2.54 (s, 3H), 2.77-2.99 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 6.84 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.31-7.47 (m, 6H), 7.48 (s, 1H)

【0170】

実施例9；化合物(4-9)

【0171】

【化48】



【0172】

MS m/z : 309 (M+Na)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

2.53 (s, 1H), 2.76-2.90 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 6.75 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)

【0173】

実施例10；化合物（4-10）

【0174】

【化49】



【0175】

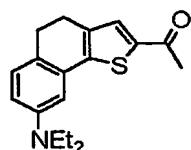
MS m/z : 294 (M+Na)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):2.54(s, 3H), 2.75–2.93 (m, 4H), 2.95(s, 6H), 6.67 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H),
6.83(d, J=2.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)

【0176】

実施例11；化合物（4-11）

【0177】

【化50】



【0178】

MS m/z : 322 (M+Na)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

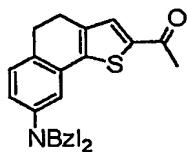
1.18(t, J=8.5Hz, 6H), 2.55(s, 3H), 2.74–2.94 (m, 4H), 3.38(q, J=8.5Hz, 4H), 6.61 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.79(d, J=2.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H)

【0179】

実施例12；化合物（4-12）

【0180】

【化51】



【0181】

MS m/z : 446 (M+Na)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

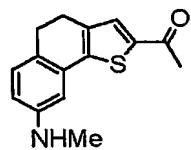
2.52 (s, 3H), 2.71-2.92 (m, 4H), 4.67 (s, 4H), 6.63 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H),
 6.87 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16-7.42 (m, 10H), 7.47 (s, 1H)

【0182】

実施例 13；化合物 (4-13)

【0183】

【化52】



【0184】

MS m/z : 280 (M+Na)⁺¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

2.55 (s, 3H), 2.73-2.93 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.63-3.84 (br, 1H), 6.53 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)

【0185】

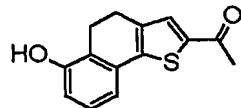
実施例 14

実施例 7 で得られた化合物 (4-7) 210 mg のエタノール 4 ml、テトラヒドロフラン 2 ml 混合溶液に 10 % パラジウム-炭素を加え、水素置換下室温にて一晩攪拌した。反応後セライトろ過した後、減圧下溶媒留去し、2-アセチル-4, 5-ジヒドロ-6-ヒドロキシナフト [1, 2-b] チオフェン (化合

物（4-14）の無色固体30mgを得た。

【0186】

【化53】



【0187】

MS m/z : 267 (M+Na)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

2.56 (s, 3H), 2.81-3.02 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 6.76 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.14 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H)

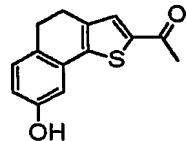
【0188】

実施例15

実施例6で得られた化合物（4-6）100mgのジクロロメタン2ml溶液へ、窒素置換下-78℃冷却下1M三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液0.46mlを加え、室温に昇温し一晩攪拌した。反応後氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（35%酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、2-アセチル-4,5-ジヒドロ-8-ヒドロキシナフト[1,2-b]チオフェン（化合物（4-15））の褐色固体40mgを得た。

【0189】

【化54】



【0190】

MS m/z : 267 (M+Na)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

2.59 (s, 3H), 2.80-2.94 (m, 4H), 5.76 (br, 1H), 6.74 (dd, J=2.6, 8.4Hz,

1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.52 (s, 1H)

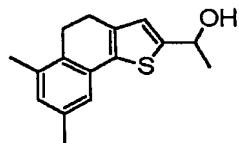
【0191】

実施例 16

窒素置換下、実施例 1 で得られた化合物 (4-1) 0.50 g のエタノール 1 0 ml 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 0.18 g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応後減圧下溶媒留去し、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、2-(2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト[1,2-b]チオフェン (化合物 (6-1)) の褐色固体 0.50 g を得た。

【0192】

【化55】



【0193】

MS m/z : 281 (M+Na)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

1.62 (d, J=8.0Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.67-2.96 (m, 4H), 4.96-5.21 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (s, 1H)

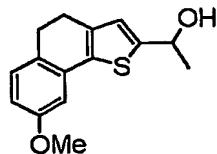
同様の方法により化合物 (6-2) を得た。

【0194】

実施例 17；化合物 (6-2)

【0195】

【化56】



【0196】

MS m/z : 283 (M+Na)⁺

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

1.62 (d, J=6.2Hz, 3H), 2.71-2.92 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 5.02-5.19 (br, 1H), 6.67 (dd, J=2.6, 8.4Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.52 (s, 1H)

【0197】

試験例

2型糖尿病モデルであるKKAYマウスの雄（11～12週齢）（各n=6）を使用した。実施例1の化合物へ11%SBE-β-CDを添加し、3mg/5ml/kgの用量で1日2回2週間連続で皮下投与した。コントロール群は基剤与群とし、正常群としては同様に基剤投与したC57BL/6Jの雄（11～12週齢）（n=6）を使用した。血液を眼窩静脈叢から採取し、分離した血清中のグルコースをLタイプワコーGLU2（和光純薬社製）を用いて、酵素法により定量した。また、肝臓を採取し、トリグリセライドEテストワコー（和光純薬社製）を用いて肝臓中のトリグリセリド量を定量した。その結果を表1に示す。

【0198】

【表1】

	肝臓中のトリグリセリド (mg/g Liver)	血中グルコース値 (mg/dl)
コントロール群	61.7	532
実施例1	47.5	491
正常群	12.5	211

【0199】

よって、本発明の化合物は、コントロール群に比較して有意に肝臓中のトリグリセリドを低下させ、さらに血清中のグルコースを低下させることが示された。したがって、本発明化合物は糖尿病、高脂血症、脂肪肝、肥満症、耐糖能不全、糖尿病合併症（例えば腎症、神経障害、網膜症等）、メタボリックシンドローム、シンドロームXの予防・治療薬として有用である。

【0200】

【発明の効果】

本発明の化合物は肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用を有

することにより、糖尿病、高脂血症、脂肪肝、肥満症、耐糖能不全、糖尿病合併症（例えば腎症、神経障害、網膜症等）、メタボリックシンドローム、シンドロームXの予防・治療薬として臨床上有用である。

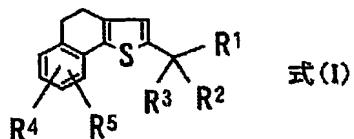
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用を有する新規な化合物を提供すること。

【解決手段】 式(I)

【化1】



(式中、R¹は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、R²は水酸基を示し、R³は水素原子を示すか、又はR²とR³が一緒になってオキソ基を示し、R⁴及びR⁵は別々に6位、7位、8位あるいは9位のいずれかに置換し、R⁴はハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式-NR⁶R⁷（式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。）で表される基を示し、R⁵は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式-NR⁶R⁷（式中、R⁶及びR⁷は前記と同じ。）で表される基を示すか、又はR⁴及びR⁵は結合しエチレンジオキシ基を示す。）で表される4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-204357
受付番号	50301270173
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成15年 8月 7日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 7月31日
-------	-------------

特願 2003-204357

出願人履歴情報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都豊島区高田3丁目24番1号
氏名 大正製薬株式会社